

審査報告書

平成 24 年 1 月 12 日
独立行政法人医薬品医療機器総合機構

承認申請のあった下記の医薬品にかかる医薬品医療機器総合機構での審査結果は、以下のとおりである。

記

[販 売 名]	① ランダ注 10mg/20mL、同 25mg/50mL、同 50mg/100mL ② ブリプラチン注 10mg、同 25mg、同 50mg ③ シスプラチン注 10mg 「日医工」、同 25mg 「日医工」、同 50mg 「日医工」 ④ シスプラチン点滴静注 10mg 「マルコ」、同 25mg 「マルコ」、同 50mg 「マルコ」 ⑤ プラトシン注 10、同 25、同 50
[一 般 名]	シスプラチン
[申 請 者 名]	① 日本化薬株式会社 ② ブリストル・マイヤーズ株式会社 ③ 日医工株式会社 ④ 日医工ファーマ株式会社 ⑤ ファイザー株式会社
[申請年月日]	①・② 平成 23 年 8 月 22 日 ③・④ 平成 23 年 8 月 26 日 ⑤ 平成 23 年 8 月 30 日
[剤形・含量]	1 バイアル中にシスプラチン 10mg、25mg、又は 50mg を含有する注射剤
[申請区分]	医療用医薬品 (4) 新効能医薬品及び (6) 新用量医薬品
[特記事項]	「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」(平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 3 号及び平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 4 号) に基づく承認申請 「薬事・食品衛生審議会が事前評価を受けた医薬品の承認審査について」(平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号) に基づく迅速審査
[審査担当部]	新薬審査第五部

審査結果

平成 24 年 1 月 12 日

- [販 売 名] ① ランダ注 10mg/20mL、同 25mg/50mL、同 50mg/100mL
② プリプラチン注 10mg、同 25mg、同 50mg
③ シスプラチン注 10mg 「日医工」、同 25mg 「日医工」、同 50mg 「日医工」
④ シスプラチン点滴静注 10mg 「マルコ」、同 25mg 「マルコ」、同 50mg 「マルコ」
⑤ プラトシン注 10、同 25、同 50
- [一 般 名] シスプラチン
- [申 請 者 名] ① 日本化薬株式会社
② ブリストル・マイヤーズ株式会社
③ 日医工株式会社
④ 日医工ファーマ株式会社
⑤ ファイザー株式会社
- [申請年月日] ①・② 平成 23 年 8 月 22 日
③・④ 平成 23 年 8 月 26 日
⑤ 平成 23 年 8 月 30 日

[審査結果]

平成 23 年 8 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」に関する事前評価及び提出された資料から本薬の「胆道癌」に対する有効性及び安全性は確認されているものと判断する。

以上、医薬品医療機器総合機構における審査の結果、本品目については、以下の効能・効果及び用法・用量で承認して差し支えないと判断した。

[効能・効果]

◇シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髓芽腫等）

◇M-VAC療法

尿路上皮癌

（下線部追加）

[用法・用量]

◇シスプラチン通常療法

1.

胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

I法：シスプラチンとして $25\text{mg}/\text{m}^2$ （体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋）

審査報告

平成 24 年 1 月 11 日

I. 申請品目

- [販売名] ① ランダ注 10mg/20mL、同 25mg/50mL、同 50mg/100mL
② プリプラチン注 10mg、同 25mg、同 50mg
③ シスプラチン注 10mg 「日医工」、同 25mg 「日医工」、同 50mg 「日医工」
④ シスプラチン点滴静注 10mg 「マルコ」、同 25mg 「マルコ」、同 50mg 「マルコ」
⑤ プラトシン注 10、同 25、同 50
- [一般名] シスプラチン
- [申請者名] ① 日本化薬株式会社
② ブリストル・マイヤーズ株式会社
③ 日医工株式会社
④ 日医工ファーマ株式会社
⑤ ファイザー株式会社
- [申請年月日] ①・② 平成 23 年 8 月 22 日
③・④ 平成 23 年 8 月 26 日
⑤ 平成 23 年 8 月 30 日
- [剤形・含量] 1 バイアル中にシスプラチン 10mg、25mg、又は 50mg を含有する注射剤
- [申請時効能・効果] ◇シスプラチン通常療法
辜丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫
以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法
悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）、胆道癌
- ◇M-VAC療法
尿路上皮癌
(下線部追加)
- [申請時用法・用量] ◇シスプラチン通常療法
2. 以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法の場合
胆道癌の場合
ゲムシタビン塩酸塩との併用において、シスプラチンとして
25mg/m²（体表面積）を60分かけて点滴静注し、週1回投与を2週連続し、3週目は休薬する。これを1コースとして投与を繰り返す。

なお、患者の状態により適宜減量する。

(下線部追加；用法・用量の追加部分のみ抜粋)

II. 提出された資料の概略及び審査の概略

本申請において、申請者が提出した資料及び医薬品医療機器総合機構（以下、「機構」）における審査の概略は、以下のとおりである。

1. 起原又は発見の経緯及び外国における使用状況等に関する資料

欧米4カ国（米国、英国、ドイツ、フランス）において、申請者による胆道癌に対するシスプラチン（以下、「本薬」）の開発は行われておらず、承認されていない。

本邦でも、申請者による胆道癌に対する本薬の開発は行われていないが、後述のとおり、医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議にて医学薬学上公知と判断可能とされ、今般、承認事項一部変更承認申請（以下、「一部変更承認申請」）に至った。

なお、本邦において、本薬は1983年9月に「睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌」の効能・効果にて承認されて以降、1986年8月に「頭頸部癌、非小細胞肺癌」、1988年5月に「食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫」、1990年6月に「胃癌」、1999年12月に「小細胞肺癌、骨肉腫」、の効能・効果が承認されている。加えて、2004年1月に「尿路上皮癌」に対するM-VAC療法の用法・用量が承認され、さらに、2004年5月に「胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）」、2005年2月に「悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）」、2005年9月に「再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）」、2007年1月に「悪性胸膜中皮腫」を効能・効果として各々承認されている。

平成23年6月29日に開催された、厚生労働省の「第8回医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議」（以下、「検討会議」）において、以下の①～③の内容から切除不能又は転移性の胆道癌に対する本薬とゲムシタピン塩酸塩（以下、「GEM」）との併用投与の有用性は医学薬学上公知と判断可能とされ、「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」（以下、「公知申請の該当性報告書」）が取り纏められた。

- ① 本薬と GEM との併用投与の有効性を検討した海外第Ⅱ相試験（ABC-01 試験）（Br J Cancer 2009; 101: 621-7）、当該試験を拡大して実施された海外第Ⅲ相試験（ABC-02 試験）（N Engl J Med 2010; 362: 1273-81）、及び国内第Ⅱ相試験（Br J Cancer 2010; 103: 469-74）の成績より、胆道癌患者に対する本薬と GEM の併用投与の有効性は国内外ともに示されていると考えること
- ② 国内外の教科書、ガイドライン等の記載内容からも、上記海外第Ⅲ相試験成績に基づき、切除不能又は転移性の胆道癌患者に対する一次治療の標準的治療として本薬と GEM との併用投与が推奨されていると考えること
- ③ 胆道癌患者を対象とした上記国内第Ⅱ相試験で得られた情報より、胆道癌患者でも既承認癌腫と比較して安全性プロファイルに大きな差異はないと考えられたことから、日本人の切除不能又は転移性胆道癌患者に対する本薬と GEM の併用投与は管理可能と考えること

なお、効能・効果の設定については、検討会議において、胆道癌領域では化学療法の対象となる患者は「切除不能又は転移例」と認識可能であり、効能・効果に「切除不能又は転移例」の内容を設定する必要性は低く、「胆道癌」と設定することが適当と判断され、公知申請の該当性報告書が取り纏められている。

公知申請の該当性報告書に基づき、平成23年8月1日に開催された薬事・食品衛生審議

会医薬品第二部会にて、本薬の GEM との併用投与の「切除不能又は転移性の胆道癌」に対する有効性及び安全性に係る事前評価が行われ、公知申請の該当性報告書に示されている効能・効果及び用法・用量において、本薬の一部変更承認申請を行うことは可能と判断された。

本申請は、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 3 号及び平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 4 号）、及び『「薬事・食品衛生審議会において公知申請に関する事前評価を受けた医薬品の適応外使用について」に関する質疑応答について」（平成 22 年 9 月 1 日付事務連絡）に基づくものである。

なお、本審査においては、「薬事・食品衛生審議会で事前評価を受けた医薬品の承認審査について」（平成 22 年 9 月 15 日付薬食審査発 0915 第 3 号）に基づき、専門協議を実施せずに審査報告書を取り纏めた。

2. 臨床に関する資料

<提出された資料の概略>

本申請では、新たな臨床試験は実施されず、検討会議にて取り纏められた公知申請の該当性報告書、添付文書（案）等が資料として提出された。

<審査の概略>

(1) 審査方針について

機構は、申請資料として提出された公知申請の該当性報告書等を踏まえ、添付文書（案）及び製造販売後の留意点について、更に追記・修正すべき点の検討を行った。

なお、今回の承認申請において、プリプラチン注 10mg、同 25mg、同 50mg、シスプラチン注 10mg 「日医工」、同 25mg 「日医工」、同 50mg 「日医工」、シスプラチン点滴静注 10mg 「マルコ」、同 25mg 「マルコ」、同 50mg 「マルコ」、プラトシン注 10、同 25、及び同 50 については、第 15 改正日本薬局方に基づき、既承認用法・用量で併用薬剤として設定されている「塩酸ドキシソルピシン」及び「硫酸ビンブラスチン」の表記をそれぞれ「ドキシソルピシン塩酸塩」及び「ビンブラスチン硫酸塩」に変更することは差し支えないと判断した。

(2) 添付文書（案）について

機構は、提出された添付文書（案）について、新たな注意喚起を設定する必要はないと判断した。

(3) 製造販売後における留意点について

機構は、提出された資料より、公知申請の該当性報告書の記載と同様に、申請効能・効果及び用法・用量での安全性について、既承認の癌腫での安全性プロファイルと比べ、今回の承認申請において新たに注意すべき事象はなく、がん化学療法に十分な知識と経験のある医師によって、本薬の安全性プロファイル等が十分に理解された上で、患者の状態に応じて適切に使用されるのであれば、本薬の使用については管理可能と考える。したがって、現時点では、製造販売後調査や製造販売後臨床試験を承認取得後直ちに行う必要性は低いと考えており、通常的安全監視体制にて情報を収集し、検討を要する問題点が見出された場合には、速やかに適切な製造販売後調査又は製造販売後臨床試験を実施することで差し支えないと判断した。

III. 機構による承認申請書に添付すべき資料に係る適合性調査結果及び機構の判断

本申請については、「薬事・食品衛生審議会における事前評価について」（平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 3 号及び平成 23 年 8 月 1 日付薬食審査発 0801 第 4 号）に基づき、医学薬学上公知であるものとして新たに試験を実施することなく申請が行われたため、

調査すべき資料はない。

IV. 総合評価

平成 23 年 8 月 1 日開催の薬事・食品衛生審議会医薬品第二部会における「医療上の必要性の高い未承認薬・適応外薬検討会議 公知申請への該当性に係る報告書：シスプラチン（胆道癌）」に関する事前評価及び以上の審査を踏まえ、機構は、添付文書による注意喚起及び適正使用に関する情報提供が製造販売後に適切に実施され、また、本薬の使用にあたっては、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法の治療に十分な知識・経験を持つ医師のもとで適正使用が遵守されるのであれば、申請効能・効果及び用法・用量を以下のように記載整備し、承認して差し支えないと判断する。

[効能・効果]

◇シスプラチン通常療法

睾丸腫瘍、膀胱癌、腎盂・尿管腫瘍、前立腺癌、卵巣癌、頭頸部癌、非小細胞肺癌、食道癌、子宮頸癌、神経芽細胞腫、胃癌、小細胞肺癌、骨肉腫、胚細胞腫瘍（精巣腫瘍、卵巣腫瘍、性腺外腫瘍）、悪性胸膜中皮腫、胆道癌

以下の悪性腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法

悪性骨腫瘍、子宮体癌（術後化学療法、転移・再発時化学療法）、再発・難治性悪性リンパ腫、小児悪性固形腫瘍（横紋筋肉腫、神経芽腫、肝芽腫その他肝原発悪性腫瘍、髄芽腫等）

◇M-VAC療法

尿路上皮癌

（下線部追加）

[用法・用量]

◇シスプラチン通常療法

1.

胆道癌には、ゲムシタビン塩酸塩との併用療法として、I法を選択する。

I法：シスプラチンとして 25mg/m²（体表面積）を 60 分かけて点滴静注し、週 1 回投与を 2 週連続し、3 週目は休薬する。これを 1 クールとして投与を繰り返す。

なお、I法の投与量は患者の状態により適宜減量する。

（下線部追加；用法・用量の追加・変更部分のみ抜粋）

[警告]（変更なし）

- (1) 本剤を含むがん化学療法は、緊急時に十分対応できる医療施設において、がん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで、本療法が適切と判断される症例についてのみ実施すること。適応患者の選択にあたっては、各併用薬剤の添付文書を参照して十分注意すること。また、治療開始に先立ち、患者又はその家族に有効性及び危険性を十分説明し、同意を得てから投与すること。
- (2) 本剤を含む小児悪性固形腫瘍に対するがん化学療法は、小児のがん化学療法に十分な知識・経験を持つ医師のもとで実施すること。

[効能・効果に関連する使用上の注意]（下線部追加）

胆道癌での本剤の術後補助化学療法における有効性及び安全性は確立していない。

[用法・用量に関連する使用上の注意] (変更なし)

- (1) 胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法(BEP療法(ブレオマイシン塩酸塩、エトポシド、シスプラチン併用療法))においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (2) 再発又は難治性の胚細胞腫瘍に対する確立された標準的な他の抗悪性腫瘍剤との併用療法 (VeIP療法 (ビンブラスチン硫酸塩、イホスファミド、シスプラチン併用療法)) においては、併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (3) 再発・難治性悪性リンパ腫に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献(「抗がん剤報告書：シスプラチン(悪性リンパ腫)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (4) 小児悪性固形腫瘍に対する他の抗悪性腫瘍剤との併用療法においては、関連文献(「抗がん剤報告書：シスプラチン(小児悪性固形腫瘍)」等)及び併用薬剤の添付文書を熟読すること。
- (5) 悪性胸膜中皮腫に対するペメトレキセドとの併用療法においては、ペメトレキセドの添付文書を熟読すること。